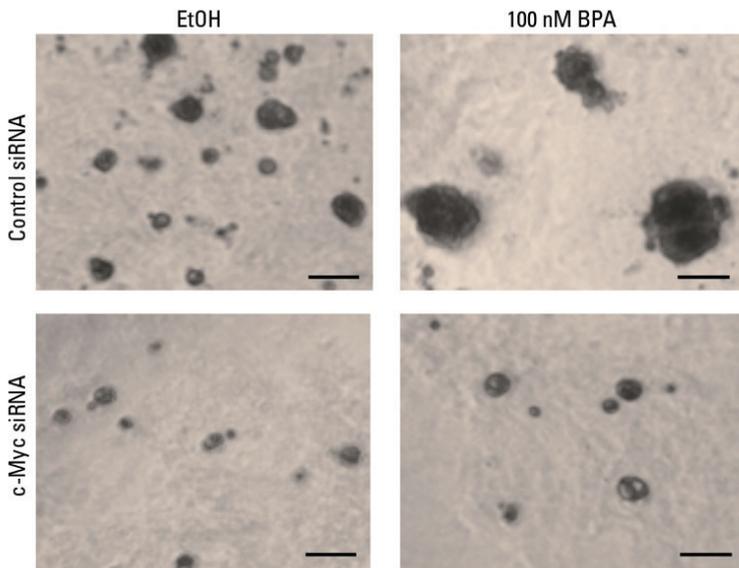


验证双酚A的作用机制 原癌基因c-Myc的作用

在一些人类和动物模型的研究中，双酚A（BPA）显示会扰乱内分泌信号通路，从而引发了怀疑，它可能是一些内分泌相关疾病（包括乳腺癌）发生发展的影响因素。动物研究似乎支持这一怀疑，但对于双酚A暴露可能导致人类癌症的精确的分子机制仍知之甚少。之前有很多研究提示，双酚A暴露与乳腺细胞的一系列分子事件相关，这些分子事件具有癌细胞发生发展的特性。本期EHP [123(12):1271-1279 (2015)]报道了一项新的研究，提示在已证实的机制上游还存在一个基因。



与乙醇对照组细胞（左上）相比，双酚A染毒组细胞（右上）增殖加速，三维培养系统显示细胞呈“球状体”。当c-Myc基因沉默时该作用被消除（左下和右下）。
来源：Pfeifer et al. (2015)

双酚A广泛用于各种产品，包括聚碳酸酯塑料、食品和饮料容器和有涂层的纸张（如热敏收据等）。由于双酚A来源众多，且通常是持续性暴露，因此大多数人群的体内均携带有低浓度（纳摩尔级）的该化合物。

然而，想要确定这些暴露对人类的影响非常困难，因为基本上不存在未暴露的人群作为对照。并且双酚A在人体的半衰期很短，大部分在一天之内排出。因此，研究人员转而运用体外细胞培养系统对双酚A细胞水平的作用进行了对照实验研究。

这些研究引发了关于双酚A损伤乳腺组织作用机制的很多假设，但对于结论的看法仍然相当谨慎，部分原因是因为实验中使用的双酚A浓度远远高于人体内测得的暴露浓度。体外研究表明，双酚A可以扰乱细胞的信号通路，而正常的信号传导通常需要特定的化学信使在正确的时间和正确的地点诱导一系列广泛的下游效应。双酚A的干扰可能改变它们对于参与癌症发生发展的信号体系和细胞过

程的控制，如细胞增殖、迁移、生长和程序性死亡。

迄今为止观察到的双酚A的许多内分泌干扰属性都归因于其与雌激素受体 α (ER α)的相互作用，众所周知双酚A可以诱导雌激素受体 α 阳性的乳腺肿瘤细胞的增殖。然而，双酚A的致肿瘤性可能与雌激素受体的交互作用无关，关于这方面的研究仍很缺乏。在本研究中，研究人员使用了3个缺乏ER α 的乳腺癌细胞株，和第4个可表达ER α 的乳腺癌细胞株，来研究纳摩尔浓度的双酚A暴露可能产生的影响。

研究人员发现，暴露于双酚A的乳腺癌细胞的癌症促进蛋白c-Myc表达增强。此外，双酚A暴露与活性氧水平（可导致DNA损伤）、DNA损伤以及细胞增殖的升高有关。阻断c-Myc基因的转录（换句话说，减少c-Myc蛋白的产生）可以阻止上述作用。研究人员由此推论，在接近于环境暴露浓度的条件下，c-Myc在调节双酚A诱导乳腺癌过程中起着关键作用。

“这项研究非常重要，因为它表明双酚A对于乳腺健康有着显著影响，”研究合著者、斯坦福医学院妇产科副教授Mickey Hu说，“发现c-Myc是双酚A的作用靶点，对于我们了解如何预防双酚A对人体健康的负面影响是非常重要的一步。”

然而，Hu提醒道，研究结果不应理解为双酚A肯定会导致乳腺癌。“我们不能百分之百地说，如果你暴露于双酚A，你将罹患乳腺癌，这样的理解是不对的。肿瘤的发生发展涉及到许多基因，远比我们（在本研究中）看到的要复杂得多，”他说。

加州太平洋医疗中心研究所（California Pacific Medical Center Research Institute）的资深科学家Shanaz Dairkee一直从事双酚A和其它雌激素类化合物对正常乳腺细胞影响机制的体外研究。她对于双酚A引发ER α 阴性乳腺细胞的效应很感兴趣，因为这提示双酚A可能会同样作用于其他组织。

Dairkee并没有参与这项研究。她还指出，虽然许多研究发现具有雌激素作用的化学物可以改变分子、细胞、或组织的完整性，评审机构仍然不考虑将其分类为致癌物质。运用实验模型来证实环境化学物具有明确的人类致癌作用“需要一个数据集成库，较之现有的研究数据，还需要纳入更宽的剂量范围研究、更大的以人群为基础的现场测试样本，以及更多的癌症终点研究”她说。

Julia R. Barrett, 硕士，生命科学编辑（ELS），居住在威斯康星州麦迪逊市的科学作家和编辑。她是国家科学作家协会（National Association of Science Writers）会员和生命科学编辑委员会（Board of Editors in the Life Sciences）的成员。

本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.123-A304>

译自EHP 123(12):A304 (2015)

翻译：李卫华